



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 05 014 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 C 237/04
C 07 C 231/12
C 07 F 9/6524
C 07 B 43/06

⑳ Aktenzeichen: 101 05 014.3
㉔ Anmeldetag: 26. 1. 2001
㉕ Offenlegungstag: 14. 8. 2002

DE 101 05 014 A 1

㉗ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉘ Erfinder:
Platzek, Johannes, Dr., 12621 Berlin, DE; Niedballa,
Ulrich, Dr., 14195 Berlin, DE

㉙ Entgegenhaltungen:
EP 06 03 403 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

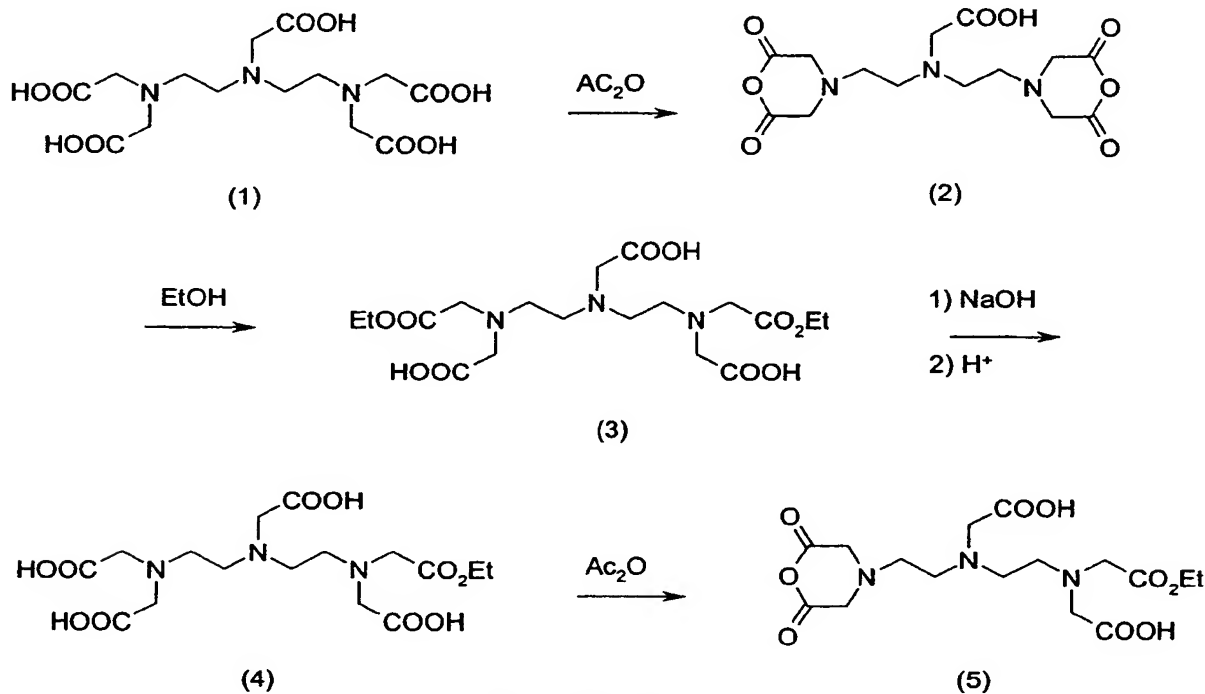
㉚ Neues Verfahren zur Herstellung von Monoamiden der DTPA

㉛ Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von DPTA-Monoamiden beschrieben.

DE 101 05 014 A 1

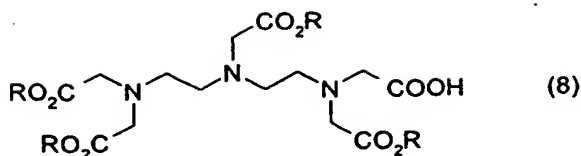
[0001] Die vorliegende Erfindung beschreibt ein neues Verfahren zur Herstellung von Diethylentriaminpentaessigsäure-monoamiden (DTPA-Monoamiden). Monoamide der DTPA sind in der Literatur zahlreich beschrieben. Sie dienen als Komplexbildner für Metallkomplexe, die Anwendung in der bildgebenden Diagnostik erlangt haben. So ist zum Beispiel in der EP 450 742 die Verbindung 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecansäure "Mono-Puchel" als potentiell Leberkontrastmittel beschrieben. Weitere Monoamide der DTPA zur Darstellung von Organen findet man in WO 95/27705, EP 529 175, WO 95/33494. Aromatische Amide für die Leberdiagnostik (MRI) sind von der Firma Green Cross in EP 603 403, US 5,453,264 und US 5,575 986 beschrieben worden. Weiterhin sind andere Verbindungsklassen, wie z. B. blood pool-Kontrastmittel beschrieben worden (Polylysin-DTPA, EP 331 616, Dendrimere EP 430 863), die Monoamide der DTPA beinhalten.

[0002] In den oben genannten Literaturstellen sowie in speziellen Verfahrenspatenten sind unterschiedliche Methoden zur Herstellung von Monoamiden (ausgehend von DTPA) beschrieben worden, wie in US 5,021,571 oder in EP 263 059, Formelschema 1:



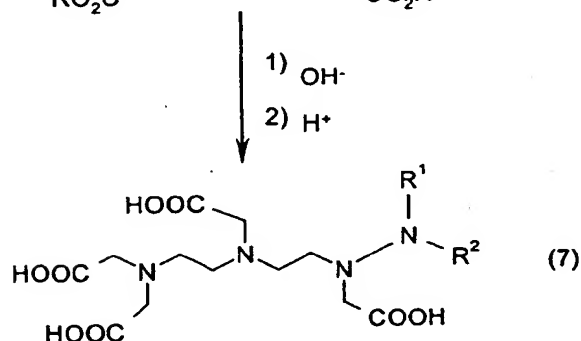
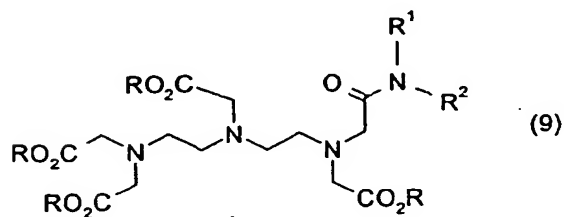
[0003] Die so erhaltenen Monoamide werden in insgesamt 6 Stufen erhalten. Die Gesamtausbeute ist relativ niedrig, da durch die partielle Verseifung der Estergruppen und die anschließende Chromatographie die Ausbeute am Zwischenprodukt (4) stark vermindert wird.

[0004] Andere Autoren beschreiben die Herstellung von DTPA Tetraestern (US 5,412,148, WO 94/03593, DE 195 08 058, DE 195 07 819, US 6080785), bei denen Verbindungen der allgemeinen Formel (8)



durch längere Synthesesequenzen hergestellt werden müssen (teils mehr als 5 Stufen). Die Verbindungen der allgemeinen Formel (8) werden in die entsprechenden Aktivester der Säure überführt und dann mit einem Amin $\text{HN R}^1\text{R}^2$ umgesetzt zu den geschützten Monoamiden der Formel (9)

10



[0005] Die anschließende Esterverseifung und saure Aufarbeitung liefert die gewünschten Monoamide mit freien Carbonsäuren. Nachteilig an beiden oben beschriebenen Verfahren ist, daß durch den nachgeschalteten Verseifungsschritt Esterfunktionen, die im Amin der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ enthalten sein können, mit verseift werden. Auch die Verwendung von t-Butylestern oder Benzylestern ist problematisch, da bei der sauren oder reduktiven Spaltung die Reste R^1 und R^2 attackiert werden.

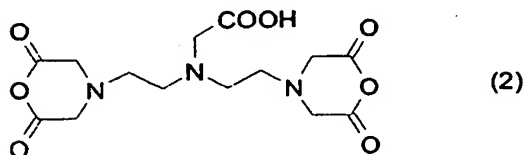
25

[0006] Einen anderen Weg beschreibt Krejcarek. Krejcarek geht von der DTPA aus, stellt ein Pentaamoniums Salz her und setzt dieses mit einem Äquivalent Chlorameisensäureester zum monogemischtem Anhydrid der DTPA und anschließend mit einem Amin um [Krejcarek und Tucker, Biochem. Biophys. Res. Commun. 77, 581 (1977), WO 91/05762]. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, daß nicht bestimmt werden kann, ob die Amidbildung an einer der terminalen oder an der zentralen Essigsäure erfolgt. Weiterhin nachteilig ist bei diesem Verfahren der hohe Anfall von Nebenprodukt. Es müssen 5 Äquivalente Aminalsatz entsorgt werden, von denen 4 nicht an der Aktivierung der der Carbonylgruppe beteiligt waren.

30

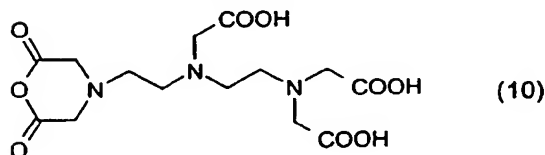
[0007] Aus der Patentliteratur sind auch Verfahren, die vom Bisanhydrid der DTPA (2) ausgehen, bekannt:

35



[0008] Der selektive Umsatz vom Bisanhydrid der DTPA (2) zu Monoamiden durch Zugabe von einem Äquivalent Wasser, der vermutlich über das Monoanhydrid (10) führt, ist in den Patenten (US 5,559,214, US 5,871,710, US 5,593,658, EP 451 824) beschrieben worden.

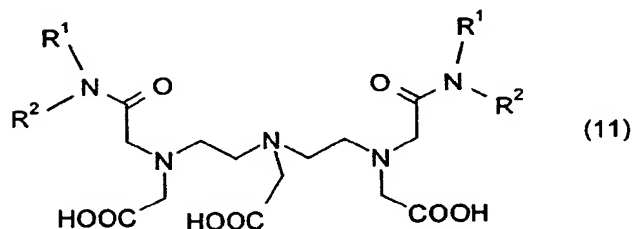
45



[0009] Die direkte Umsetzung von Bis-Anhydrid (2) mit Aminen in wässrigem Puffer hat bereits Hnatowich beschrieben (US 4479930).

55

[0010] Nachteilig ist, daß große Überschüsse an Bisanhydrid erforderlich sind, um eine selektive Umsetzung zu bekommen, und ein Problem ist auch die Verseifung in Wasser. Es sind auch Umsetzungen vom Bisanhydrid (2) in DMF unter Zusatz von Pyridin oder einer anderen Base (US 5,571,498, WO 95/33494, WO 96/16679) beschrieben worden. Problematisch bei derartigen Umsetzungen ist, daß sie bei erhöhter Temperatur (50–100°C) durchgeführt werden, was für empfindliche Amine nachteilig ist und daß sie sehr geringe Selektivitäten bezüglich der Bildung des Monoanhydrids zeigen. Auch wenn Überschüsse (2–5 equiv.) Bisanhydrid (2) bezogen auf $\text{HN R}^1\text{R}^2$ eingesetzt werden, ist das Hauptprodukt in allen Fällen das Bisamid (11)



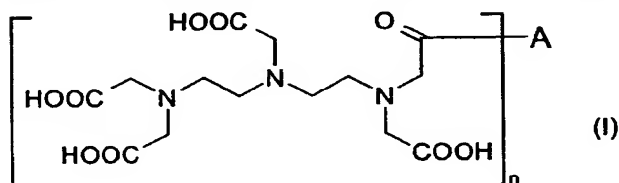
[0011] Das im ersten Schritt gebildete Monoamid besitzt offenbar eine höhere Löslichkeit und ist daher reaktiver als das im Überschuß vorhandene Bisanhydrid und reagiert bevorzugt ab. Dieses wird in Lösungsmitteln wie DMF, DMSO, Formamid beobachtet. Bei Umsetzungen < 50°C, z. B. Raumtemperatur wird fast ausschließlich die Bildung von (11) beobachtet.

[0012] Aufgrund der oben beschriebenen Nachteile bestand ein Bedarf nach einem neuen Verfahren zur Herstellung von Monoamiden, bei dem

- 1) Amine mit empfindlichen Gruppen (Estern, leicht zu verseifende, reduzierende, temperaturempfindliche Gruppen) umgesetzt werden können
- 2) eine höhere Mono/Diamid-Selektivität erreicht wird
- 3) eine höhere Ausbeute an Mono-Amid erzielt wird
- 4) eine einfache Reaktionsführung und Aufarbeitung erreicht wird

[0013] Diese Anforderungen werden durch das vorliegende Verfahren erfüllt.

[0014] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Monoamiden der DTPA der allgemeinen Formel (I)



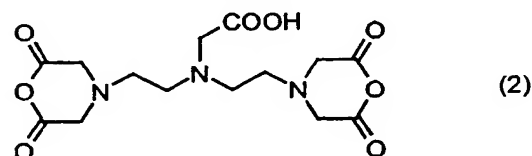
worin

n für die Ziffern 1 oder 2

A für, im Falle von n = 1, ein um ein Wasserstoffatom am Stickstoffatom vermindertes primäres, sekundäres aliphatisches, aromatisches oder araliphatisches Monoamin oder

für, im Falle von n = 2, ein um jeweils ein Wasserstoffatom an den beiden Stickstoffatomen vermindertes primäres, sekundäres, gemischt primäres/sekundäres, aliphatisches, aromatisches, araliphatisches oder gemischt aliphatisches/aromatisches/araliphatisches Diamin,

steht, dadurch gekennzeichnet, daß das DTPA-Bisanhydrid der Formel (2)



gelöst in Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dimethylformamid (DMF) oder deren Gemischen unter Zusatz eines anorganischen oder organischen Lösungsvermittlers in homogener Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase mit einem Mono- (n = 1) oder Diamin (n = 2) der allgemeinen Formel II

A(H)n (II)

worin n und A die oben genannten Bedeutung haben, bei Temperaturen von 10–70°C und einer Reaktionszeit von 1–24 Stunden umgesetzt wird.

[0015] Der Lösungsvermittler wird in Mengen von 1–10, bevorzugt 2–5 Äquivalenten bezogen auf das DTPA-Bisanhydrid (2) eingesetzt. Die durch Erwärmen (bis 150°C) erhaltene homogene Lösung aus dem DTPA-Bisanhydrid (2) und dem Lösungsvermittler in DMSO, DMF oder deren Gemischen wird auf die gewünschte Reaktionstemperatur abkühlen gelassen und dann mit dem Amin II, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie z. B. DMSO, DMF, Pyridin, Dioxan,

Tetrahydrofuran oder deren Gemische gelöst, versetzt. Bevorzugt ist eine Reaktionstemperatur 15–50°C und eine Reaktionszeit von 3–8 Stunden.

[0016] Als Amine kommen neben Ammoniak (meist in einem Lösungsmittel gelöst) Amine natürlichen oder synthetischen Ursprungs zum Einsatz: primäre, sekundäre, aliphatische, aromatische, araliphatische Mono- und Diamine, wobei bei den Diaminen noch gemischte primäre/sekundäre bzw. gemischte aliphatische/aromatische/araliphatische Diamine vorkommen können. Amine natürlicher Herkunft kommen unter anderem aus den Klassen Steroide, Alkaloide, Peptide, Aminosäuren, Nucleotide, Nucleoside, Porphyrine, Kohlenhydrate.

Bevorzugt eingesetzte Amine vom Typ A-(H)

Amine vom Typ A(H)	
Anilin	4-Bromanilin
4-Methylanilin	3-Trifluormethylanilin
2-Ethoxycarbonylanilin	4-Cyclohexylanilin
4-Decylanilin	4-Methoxyanilin
4-Nitroanilin	4-Phenylanilin
3,5-Bistrifluormethylanilin	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{n=0-9}-\text{NH}_2$

5-Aminoisophthalsäurediethylester	$\text{NH}_2\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$
Ammoniak	Morpholin
4-N-(Methylamino-methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan	
N-(2-Aminoethyl)-morpholin	4-(4-Fluor)-phenyl-piperazin
Piperidin	2-Piperidincarbonsäurebenzylester
4-Ethoxycarbonylpiperidin	2-Ethoxyethylamin
11-Aminoundecansäureethylester	2-Amino-1,3-propandiol
4-Phenylpiperidin	Indolin
Tetrahydrochinolin	2-Desoxy-2-aminoglucose
Alaninbenzylester	Dibutylamin
Glycin-t.butylester	4-Aminopyridin
Benzylamin	2-Aminopropionsäureethylester
Cytidin	Adenosin
2-Phenylethylamin	9-Aminoacridin
9-Aminoanthracen	Iminostilben
Carbazol	1-Aminoadamantan
3-Aminomethyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-yloxy	

Amine vom Typ A(H) ₂	
Hydrazin	H ₂ N-(CH ₂) _{n=2-10} -NH ₂
1,4-Bisaminomethylbenzol	Homopiperazin
3,6-Diaminoaciridin	4,4'-Aminomethylbenzidin
2,5-Diazabicyclo[2.2.1]-heptan	1,4-Diaminocyclohexan
Mesoporphyrin IX-13,17-dihydrazid	Cu-Mesoporphyrin IX-13,17-dihydrazid

[0017] Eine gegebenenfalls benötigte Hilfsbase kann entweder vorgelegt werden oder zusammen mit dem Amin A(H)_n zugesetzt werden. Es ist auch möglich, die Amine in Form ihrer Salze einzusetzen. In diesem Fall ist jedoch ein Überschuß an Hilfsbase erforderlich. Im Falle von DMSO als Lösungsmittel werden folgende Lösungsvermittler verwendet:

anorganisch: Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithiumjodid, Lithiummesylat, Lithiumtosylat

organisch: Phasentransfer-Salze: NR⁴⁺Hal⁻ mit R = C₁-C₆ Alkyl

Hal = Chlor, Jod, Brom

Imidazol, Phenylimidazol, N-Methylimidazol, 4-Nitrophenol, Pentafluorphenol, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxy-phenyl-triazol

[0018] Im Falle von DMF als Lösungsmittel wird Imidazol als Lösungsvermittler verwendet. Als Hilfsbase werden bevorzugt organische Basen wie Pyridin, Triethylamin, N-Ethylmorpholin und Imidazol verwendet. DTPA-Bisanhydrid kann in Konzentrationen bis zu 30% umgesetzt werden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, bei Konzentrationen zwischen 20-30% auch die Menge an Lösungsvermittler zu erhöhen. Zur Aufarbeitung wird etwas Wasser zugegeben (1 equiv. und mehr), entweder im Vakuum eingedampft, oder aber mit einem Lösungsmittel wie Diethylether, Aceton, Methyl-tert-butylether (MTB), Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Mischungen aus diesen gefällt und der Niederschlag abfiltriert. Anschließend kann das gewünschte Produkt nach Lösen und pH-Wert Einstellung durch Kristallisation, durch Ionenaustauscher-Chromatographie, durch Chromatographie an Kieselgel oder RP-Material chromatographisch gereinigt werden.

[0019] In einigen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen den oben erhaltenen Niederschlag zu trocknen, eine HPLC-Reinheitsbestimmung zu machen und mit dem Rohprodukt in die nächste Stufe zu gehen (z. B. bei Komplexierung mit Metallen).

[0020] Die nachfolgenden Beispiele beschreiben den Erfindungsgegenstand:

Beispiel 1

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-N-(phenyl)-amid

[0021] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 12,72 g (300 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 20°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 9,31 g (100 mmol) Anilin und 23,7 g (300 mmol) Pyridin innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 4 Stunden bei 20°C. Es wird 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 300 ml Aceton/2000 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 20 : 10 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis Monoamid : Diamid von 70 : 30.

Ausbeute: 24,0 g (51% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,5%

Reinheit HPLC: > 97%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 51,28; H 6,02; N 11,96;

gefunden: C 51,45; H 6,18; N 11,81.

Beispiel 2

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-N-(morpholin)-amid

[0022] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 12,72 g (300 mmol) Lithiumbromid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 40°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 8,71 g (100 mmol) Morpholin und 20,24 g (200 mmol) Triethylamin innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 6 Stunden bei 40°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 200 ml Aceton/1800 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im

Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 20 : 10 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis Monoamid : Diamid von 71 : 29.

Ausbeute: 24,2 g (52% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,8% der Theorie

Reinheit HPLC: > 97%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 46,75; H 6,54; N 12,12;

gefunden: C 46,58; H 6,73; N 12,01.

Beispiel 3

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-N-[(4-decyl)-phenyl]-amid

[0023] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 12,72 g (300 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 35°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 23,3 g (100 mmol) 4-Decyl-anilin und 23,7 g (300 mmol) Pyridin (gelöst in 25 ml Dimethylsulfoxid) innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 5 Stunden bei 35°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 200 ml Aceton/2000 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 20 : 20 : 2). Man rührt mit Aceton/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis Monoamid : Diamid von 70 : 30.

Ausbeute: 30,7 g (50% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,9%

Reinheit HPLC: > 98%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 59,19; H 7,95; N 9,20;

gefunden: C 59,01; H 8,13; N 9,03.

Beispiel 4

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-N-(carboxyundec-11-yl)-amid

[0024] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 12,72 g (300 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 40°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 20,1 g (100 mmol) 11-Aminoundecansäure und 40,5 g (400 mmol) Triethylamin (gelöst in 50 ml Dimethylsulfoxid) innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 6 Stunden bei 40°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 200 ml Aceton/2000 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 20 : 10 : 2). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis Monoamid : Diamid von 70 : 30.

Ausbeute: 28,5 g (49% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,8%

Reinheit HPLC: > 97%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 52,07; H 7,69; N 9,72;

gefunden: C 51,83; H 7,85; N 9,58.

Beispiel 5

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-N-(4-methoxy)-phenyl]-amid

[0025] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 12,72 g (300 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 30°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 12,3 g (100 mmol) 4-Methoxy-anilin und 30,4 g (300 mmol) Triethylamin (gelöst in 20 ml Dimethylsulfoxid) innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 4 Stunden bei 30°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 100 ml Aceton/2000 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 20 : 15 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis Monoamid : Diamid von 71 : 29.

Ausbeute: 26,6 g (53% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,7%

Reinheit HPLC: > 97%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 50,60; H 6,07; N 11,24;

5 gefunden: C 50,43; H 6,19; N 11,10.

Beispiel 6

10 Bis[3,6,9-tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-amid]-N,N'-[1,4-bis(aminomethyl)-phenyl]-amid

[0026] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 12,72 g (300 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 30°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 6,8 g (50 mmol) 1,4-Bis(aminomethyl)-benzol und 30,4 g (300 mmol) Triethylamin (gelöst in 20 ml Dimethylsulfoxid) innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 5 Stunden bei 30°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 200 ml Aceton/2000 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 20 : 5 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis Bis(monoamid): anderen Amiden von 49 : 51.

Ausbeute: 19,2 g (43% d. Th. bezogen auf eingesetztes Diamin) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,8%

Reinheit HPLC: > 96%

25 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 48,76; H 6,14; N 12,63;

gefunden: C 48,58; H 6,31; N 12,49.

Beispiel 7

30 Bis[3,6,9-tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-amid]-N,N'-[1,4-diaminobutan

[0027] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 26,1 g (300 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 35°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 4,4 g (50 mmol) 1,4-Diaminobutan und 23,7 g (300 mmol) Pyridin (gelöst in 20 ml Dimethylsulfoxid) innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 5 Stunden bei 35°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 100 ml Aceton/2000 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 20 : 5 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/70°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis Monoamid : anderen Amiden von 50 : 50.

Ausbeute: 18,6 g (44% d. Th. bezogen auf eingesetztes Diamin) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,9%

45 Reinheit HPLC: > 96%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 45,82; H 6,49; N 13,36;

gefunden: C 45,61; H 6,67; N 13,20.

Beispiel 8

3,6,9-Tris(carboxymethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-N-[(3-trifluormethyl)-phenyl]-amid

55 [0028] 35,7 g (100 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 47,6 g (700 mmol) Imidazol in 350 ml Dimethylformamid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 50°C abkühlen und tropft 14,7 g (100 mmol) 3-Trifluormethyl-anilin (gelöst in 20 ml Dimethylformamid) innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 4 Stunden bei 50°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 1,8 g (100 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 200 ml Aceton/2000 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/ 50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 15 : 10 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis von Monoamid : Diamid von 71 : 29.

Ausbeute: 27,5 g (51% d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 0,6%

65 Reinheit HPLC: > 97%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 47,02; H 5,07; N 10,44;

gefunden: C 47,18; H 5,19; N 10,21.

Beispiel 9

7,12-Diethyl-3,8,13,17-tetramethyl-2,18-bis{3,6,18-trioxo-8,11,14-tris(carboxymethyl)-4,5,8,11,14-pentaazahexadecyl}-porphyrin

[0029] 17,85 g (50 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 6,36 g (150 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 50°C abkühlen und gibt eine Mischung aus 14,9 g (25 mmol) und 23,7 g (300 mmol) Mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazid [analog zu H. Fischer, E. Haarer und F. Stadler, Z. Physiol. Chem. 241, 209 (1936)] und 31,6 g (400 mmol) Pyridin innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 4 Stunden bei 50°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 3,6 g (200 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 200 ml Aceton/1800 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 10 : 10 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis von Monoamid : Diamiden von 68 : 32.

Ausbeute: 18,1 g (51% d. Th. bezogen auf Bis-Hydrazid) eines dunkelvioletten Feststoffes

Wassergehalt: 0,7%

Reinheit HPLC: > 97%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 55,35; H 6,29; N 14,57;

gefunden: C 55,43; H 6,45; N 14,37.

Beispiel 10

{ μ -[16,16'-[Kupfer(II)-7,12-diethyl-3,8,13,17-tetramethylporphyrin-2,18-diyl]-bis[3,6,9-tris(carboxymethyl)-11,14-dioxo-3,6,9,12,13-pentaazahexadecyl]}-porphyrin

[0030] 17,85 g (50 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von 6,36 g (150 mmol) Lithiumchlorid in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst (unter leichtem Erwärmen). Man läßt auf 50°C abkühlen und tropft eine Mischung aus 16,4 g (25 mmol) Kupfer-Mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazid und 31,6 g (400 mmol) Pyridin innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt 4 Stunden bei 50°C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 3,6 g (200 mmol) Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung tropft man ein Gemisch aus 200 ml Aceton/1800 ml Methyl-tert-butylether (MTB) und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, 2 mal mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet (im Vakuum/50°C). Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Chloroform/Ameisensäure = 10 : 10 : 1). Man rührt mit Isopropanol/Ameisensäure (20 : 1) aus, saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vakuum/60°C.

Die HPLC des Rohproduktes ergab ein Verhältnis von Bis(monoamid): Diamiden von 69 : 31.

Ausbeute: 18,4 g (52% d. Th. bezogen auf Bishydrazid) eines tief dunkelroten Feststoffes

Wassergehalt: 0,8%

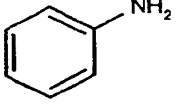
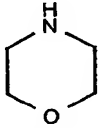
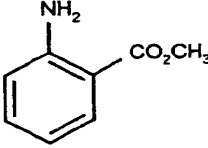
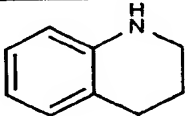
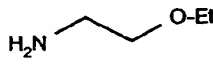
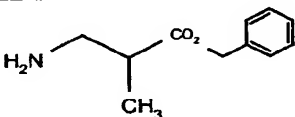
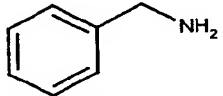
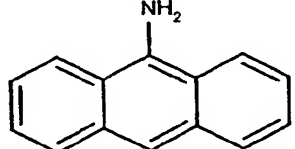
Reinheit HPLC: > 97%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

berechnet: C 52,93; H 5,87; N 13,94 Cu 4,52;

gefunden: C 52,78; H 6,03; N 13,81; Cu 4,38.

[0031] In der folgenden Tabelle werden verschiedene Methoden der Monoamidbildung aus DTPA-Bisanhydrid und Amin hinsichtlich ihrer Selektivität der Monoamidbildung verglichen.

A(H) _n	Verhältnis Monoamid/Bisamid				Reaktionsbedingungen D
	A	B	C	D	Lösungsmittel Lösungsvermittler Temperatur/Zeit Hilfsbase Fällmittel
	11:89	5:95	31:69	70:30	DMSO LiCl (3 equ.) 20°C / 5 h Pyridin Aceton (10 x Vol.DMSO)
	10:90	8 : 92	37:63	71:29	DMF Imidazol (8 equ.) 50°C / 50 h Pyridin MTB (10 x Vol. DMSO)
	5:95	5:95	35:65	69:31	DMSO LiCl (3 equ.) 30°C / 6 h Pyridin MTB (10 x Vol. DMSO)
	5:95	3:97	38:62	70:30	DMSO LiBr / 7 h 50 °C NEt ₃ , Essigester (10 x Vol. DMSO)
	15:85	10:90	20:80	70:30	DMF Imidazol (8 equ.) 50°C / 5 h Pyridin Aceton (10 x Vol. DMF)
	5:95	3:97	38:62	68:32	DSMO LiCl (3 equ.) 40°C / 4 h NEt ₃ Aceton (8 x Vol. DMSO)
	10:90	5:95	39:61	70:30	DMF Imidazol (8 equ.) 45°C / 6 h NEt ₃ Aceton (10 x Vol. DMF)
	5:95	5:95	31:69	69:31	DMSO LiBr 50°C / 6 h Pyridin MTB (12 x Vol. DMSO)

	12:88	10:90	35:65	68:32	DMSO 4-Nitrophenol (6 equ.), 50°C / 4 h Pyridin, MTB (12x Vol. DMSO)	5
	17:83	10:90	29:71	70:30	DMSO LiCl (3 equ.) 50°C / 5 h Pyridin MTB (10 x Vol. DMSO)	10
	15:85	5:95	34:66	72:28	DMSO LiCl (3 equ.) 40 °C / 5 h N(Bu) ₃ Essigester (8 x Vol. DMSO)	15
	10:90	5:95	35:65	67:33	DMSO LiBr (3 equ.) 50 °C / 6 h NEt ₃ MTB (10 x Vol. DMSO)	20
	10:90	5:95	30:70	69:31	DMSO LiCl (3 equ.) 40°C / 8 h NEt ₃ Aceton (10 x Vol. DMSO)	25
	15:85	3:97	25:75	72:28	DMF Imidazol (8 equ.) 50°C / 6 h Pyridin MTB (10 x Vol. DMSO)	30
	13:87	10:90	17:83	68:32	DMSO LiCl 50°C (3 equ.) NEt ₃ Aceton (15 x Vol. DMSO)	35
	5:95	10:90	35:65	70:30	DMSO LiBr 40°C / 5 h Pyridin MTB (15 x Vol. DMSO)	40
	14:86	5:95	34:66	71:29	DMF Imidazol (8 equ.) 50°C / 4 h Pyridin MTB (10 x Vol. DMF)	45
	10:90	6:94	38:62	71:29	DMSO LiCl (3 equ.) 30° / 4 h NEt ₃ MTB (10 x Vol. DMSO)	50
	16:84	8:92	32:68	70:30	DMSO LiCl (3 equ.) 35°C / 5 h Pyridin MTB (10 x Vol. DMSO)	55

*) Laufmittel: Säule: Hy Purity Elite Sum 5 µm, 150 × 3,0 nm
 Gradient 5% Acetonitril in H₂O-95% Acetonitril in H₂O
 Flußrate: 0,4 ml/min
 Detektor: VV 242 nm
 Temperatur: Raumtemperatur
 Verfahren A: Umsetzung Amin/großer Überschuß Anhydrid in DMF. (US 5274082)

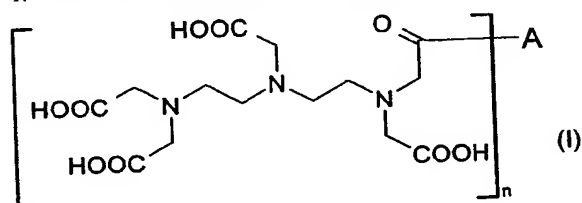
Verfahren B: Umsetzung Amin/geringer Überschuß Anhydrid, ohne Lösungsvermittler in DMSO, (WO 96/00079)
 Verfahren C: Umsetzung Amin/Anhydrid 1 : 1, ohne Lösungsvermittler in DMSO/Pyr, erwärmen (50°C),
 (WO 95/33494)
 Verfahren D: Umsetzung Amin/Anhydrid 1 : 1, gemäß Erfindung

Allgemeine Herstellungsvorschrift (D)

[0032] 10,72 g (30 mmol) DTPA-Bisanhydrid werden unter Zugabe von x equ. Lösungsvermittler in DMSO (oder DMF im Falle von Imidazol als Vermittler) unter Erwärmen gelöst. Man läßt auf die gewünschte Temperatur abkühlen (20–50°C) und tropft das Amin A(H)_n (30 mmol) zusammen mit 60 mmol einer Hilfsbase (beides gegebenenfalls in sehr wenig DMSO (DMF) gelöst zu). Man rührt 3–8 Stunden bei der gewünschten Temperatur (20–50°C). Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 60 mmol Wasser zugegeben und anschließend mit einem organischen Lösungsmittel gefällt (je nach Polarität des Amins 5–30-faches Volumen bezogen auf DMSO (DMF)). Die Niederschläge werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet (gegebenenfalls bei Erwärmung). Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels HPLC-Analytik charakterisiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Monoamiden der DTPA der allgemeinen Formel (I)



worin

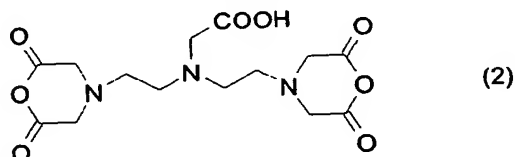
n für die Ziffern 1 oder 2

A für, im Falle von n = 1, ein um ein Wasserstoffatom am Stickstoffatom vermindertes primäres, sekundäres aliphatisches, aromatisches oder araliphatisches Monoamin oder

für, im Falle von n = 2, ein um jeweils ein Wasserstoffatom an den beiden Stickstoffatomen vermindertes primäres, sekundäres, gemischt primäres/sekundäres, aliphatisches, aromatisches, araliphatisches oder gemischt aliphatisches/aromatisches/araliphatisches Diamin,

steht,

dadurch gekennzeichnet, daß das DTPA-Bisanhydrid der Formel (2)



gelöst in Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dimethylformamid (DMF) oder deren Gemischen unter Zusatz eines anorganischen oder organischen Lösungsvermittlers in homogener Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase mit einem Mono- (n = 1) oder Diamin (n = 2) der allgemeinen Formel II

A(H)_n (II)

worin n und A die oben genannten Bedeutung haben, bei Temperaturen von 10–70°C und einer Reaktionszeit von 1–24 Stunden umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Monoamin

Amine vom Typ A(H)		
Anilin	4-Bromanilin	5
4-Methylanilin	3-Trifluormethylanilin	
2-Ethoxycarbonylanilin	4-Cyclohexylanilin	
4-Decylanilin	4-Methoxyanilin	10
4-Nitroanilin	4-Phenylanilin	
3,5-Bistrifluormethylanilin	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n=0-9-\text{NH}_2$	15
5-Aminoisophthalsäurediethylester	$\text{NH}_2\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$	
Ammoniak	Morpholin	
4-N-(Methylamino-methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan		20
N-(2-Aminoethyl)-morpholin	4-(4-Fluor)-phenyl-piperazin	
Piperidin	2-Piperidincarbonsäurebenzylester	25
4-Ethoxycarbonylpiperidin	2-Ethoxyethylamin	
11-Aminoundecansäureethylester	2-Amino-1,3-propandiol	
4-Phenylpiperidin	Indolin	30
Tetrahydrochinolin	2-Desoxy-2-aminoglucose	
Alaninbenzylester	Dibutylamin	
Glycin-t.butylester	4-Aminopyridin	35
Benzylamin	2-Aminopropionsäureethylester	
Cytidin	Adenosin	40
2-Phenylethylamin	9-Aminoacridin	
9-Aminoanthracen	Iminostilben	
Carbazol	1-Aminoadamantan	45
3-Aminomethyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidin-1-yloxy		

verwendet werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Diamin

Amine vom Typ A(H) ₂		
Hydrazin	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n=2-10-\text{NH}_2$	55
1,4-Bisaminomethylbenzol	Homopiperazin	
3,6-Diaminoaciridin	4,4'-Aminomethylbenzidin	
2,5-Diazabicyclo[2.2.1]-heptan	1,4-Diaminocyclohexan	60
Mesoporphyrin IX-13,17-dihydrazid	Cu-Mesoporphyrin IX-13,17-dihydrazid	

verwendet werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Lösungsvermittler in Mengen von 1-10 Äquivalenten bezogen auf DTPA-Bisanhydrid (2) eingesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsvermittler im Falle von DMSO als Lösungsmittel

DE 101 05 014 A 1

Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithiumjodid, Lithiummesylat, Lithiumtosylat, Phasentransfersalze $\text{NR}^{4+}\text{Hal}^-$ mit
 $\text{R} = \text{C}_1\text{-C}_6$ Alkyl,
 $\text{Hal} = \text{Chlor, Jod, Brom}$

Imidazol, Phenylimidazol, N-Methyl-imidazol, 4-Nitrophenol, Pentafluorphenol, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxy-phenyl-triazol
verwendet werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsvermittler im Falle von DMF als Lösungsmittel Imidazol verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilt'sbase Pyridin, Triethylamin, N-Ethylmorpholin, Imidazol verwendet werden.